

**DIE WIRKUNG DER PROSTAGLANDINE E_2 UND $F_{2\alpha}$
AUF DIE GLATTE MUSKULATUR DES UTERUS
VON MEERSCHWEINCHEN**

Monika Blicker

1974
—

Druck- und Verlagsanstalt

Werner Blasaditsch · 89 Augsburg · Theodor-Heuß-Platz 3 · Telefon (0821) 51 85 63

Printed in Germany

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. W. Leidl

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. M. W. Rüsse

DIE WIRKUNG DER PROSTAGLANDINE E_2 UND $F_{2\alpha}$
AUF DIE GLATTE MUSKULATUR DES UTERUS
VON MEERSCHWEINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von
Monika Blicher
aus
Borken/Westf.

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

Dekan: Prof. Dr. E. Dahme
Referent: Prof. Dr. M. W. Rüsse
Korreferent: Prof. Dr. H. Karg

Tag der Promotion: 26. Juli 1974



VERZEICHNIS DER INHALT

I. Einleitung	1
II. Die Eltern	2
III. Die Kinder	3
IV. Die Jugend	4
V. Die Ehe	5
VI. Die Familie	6
VII. Die Erziehung	7
VIII. Die Kultur	8
IX. Die Wissenschaft	9
X. Die Kunst	10
XI. Die Religion	11
XII. Die Politik	12
XIII. Die Wirtschaft	13
XIV. Die Gesellschaft	14
XV. Die Literatur	15
XVI. Die Musik	16
XVII. Die Malerei	17
XVIII. Die Architektur	18
XIX. Die Gartenkunst	19
XX. Die Tierwelt	20
XXI. Die Pflanzenwelt	21
XXII. Die Mineralogie	22
XXIII. Die Geologie	23
XXIV. Die Astronomie	24
XXV. Die Meteorologie	25
XXVI. Die Zoologie	26
XXVII. Die Botanik	27
XXVIII. Die Chemie	28
XXIX. Die Physik	29
XXX. Die Mathematik	30
XXXI. Die Logik	31
XXXII. Die Ethik	32
XXXIII. Die Ästhetik	33
XXXIV. Die Pädagogik	34
XXXV. Die Psychologie	35
XXXVI. Die Philosophie	36
XXXVII. Die Theologie	37
XXXVIII. Die Geschichte	38
XXXIX. Die Geographie	39
XL. Die Anthropologie	40
XLI. Die Linguistik	41
XLII. Die Literaturwissenschaft	42
XLIII. Die Musikwissenschaft	43
XLIV. Die Malwissenschaft	44
XLV. Die Archäologie	45
XLVI. Die Numismatik	46
XLVII. Die Epigraphik	47
XLVIII. Die Paläontologie	48
XLIX. Die Ethnologie	49
L. Die Volkskunde	50
LXI. Die Volkspsychologie	51
LXII. Die Volksphilosophie	52
LXIII. Die Volksästhetik	53
LXIV. Die Volksökonomie	54
LXV. Die Volksrechtswissenschaft	55
LXVI. Die Volksliteraturwissenschaft	56
LXVII. Die Volksmusikwissenschaft	57
LXVIII. Die Volksmalwissenschaft	58
LXIX. Die Volksarchitekturwissenschaft	59
LXX. Die Volksgartenwissenschaft	60
LXXI. Die Volkstierwissenschaft	61
LXXII. Die Volkspflanzenwissenschaft	62
LXXIII. Die Volkswissenschaft	63
LXXIV. Die Volkswissenschaft	64
LXXV. Die Volkswissenschaft	65
LXXVI. Die Volkswissenschaft	66
LXXVII. Die Volkswissenschaft	67
LXXVIII. Die Volkswissenschaft	68
LXXIX. Die Volkswissenschaft	69
LXXX. Die Volkswissenschaft	70
LXXXI. Die Volkswissenschaft	71
LXXXII. Die Volkswissenschaft	72
LXXXIII. Die Volkswissenschaft	73
LXXXIV. Die Volkswissenschaft	74
LXXXV. Die Volkswissenschaft	75
LXXXVI. Die Volkswissenschaft	76
LXXXVII. Die Volkswissenschaft	77
LXXXVIII. Die Volkswissenschaft	78
LXXXIX. Die Volkswissenschaft	79
LXXXX. Die Volkswissenschaft	80
LXXXXI. Die Volkswissenschaft	81
LXXXXII. Die Volkswissenschaft	82
LXXXXIII. Die Volkswissenschaft	83
LXXXXIV. Die Volkswissenschaft	84
LXXXXV. Die Volkswissenschaft	85
LXXXXVI. Die Volkswissenschaft	86
LXXXXVII. Die Volkswissenschaft	87
LXXXXVIII. Die Volkswissenschaft	88
LXXXXIX. Die Volkswissenschaft	89
LXXXXX. Die Volkswissenschaft	90
LXXXXXI. Die Volkswissenschaft	91
LXXXXXII. Die Volkswissenschaft	92
LXXXXXIII. Die Volkswissenschaft	93
LXXXXXIV. Die Volkswissenschaft	94
LXXXXXV. Die Volkswissenschaft	95
LXXXXXVI. Die Volkswissenschaft	96
LXXXXXVII. Die Volkswissenschaft	97
LXXXXXVIII. Die Volkswissenschaft	98
LXXXXXIX. Die Volkswissenschaft	99
LXXXXXX. Die Volkswissenschaft	100

INHALTSVERZEICHNIS:

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literatur	2
III. Eigene Untersuchungen	13
1. Material und Methodik	13
2. Ergebnisse	20
A. Untersuchungen an Meerschweinchen während des Oestrus	20
a. Prostaglandin E_2	20
b. Prostaglandin $F_{2\alpha}$	22
B. Untersuchungen an ovariectomierten, mit Oestrogen und Progesteron vor- behandelten Meerschweinchen	24
a. Prostaglandin E_2	24
b. Prostaglandin $F_{2\alpha}$	26
IV. Diskussion	31
V. Zusammenfassung	34
VI. Summary	35
VII. Literaturverzeichnis	36



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Als die Prostaglandine 1935 entdeckt wurden, konnte man ihre Bedeutung noch nicht abschätzen. Heute weiß man, daß sie bei vielen Funktionen von Geweben und Organen bei Säugetieren eine Rolle spielen. In den letzten Jahren fanden die Prostaglandine besonderes Interesse in der Gynäkologie und Geburtshilfe. So entdeckte man die Beteiligung dieser intrazellulär gebildeten und lokal wirksamen Substanzen bei der Ovulation, dem Spermatransport, der Corpus luteum-Rückbildung, der Nidation, der Geburts- und der Abortauslösung.

Beim Meerschweinchen wie auch bei vielen anderen Tieren wurde Prostaglandin $F_{2\alpha}$ als die im Uterus synthetisierte, luteolytisch wirkende Substanz erkannt. Ob die Prostaglandine vor und während des Oestrus, wenn relativ hohe Prostaglandin-Konzentrationen im Plasma nachweisbar sind, auch eine oxytocische Wirkung auf den Uterus vom Meerschweinchen haben, ist noch unbekannt.

Aufgabe der folgenden Arbeit soll es sein, zu untersuchen, ob und in wie weit die Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$ einen Einfluß auf die Uterusmotilität von unter Oestrogeneinfluß stehenden Meerschweinchen haben.

II. LITERATUR

Prostaglandine, deren Entdeckung und Benennung auf den schwedischen Physiologen U.S. von EULER (1934) zurückgehen, sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die aus einer Kette von 20 C - Atomen mit einem Cyclopentanring an C₈ - C₁₂ bestehen. Anfang der sechziger Jahre gelang der Arbeitsgruppe um BERGSTRÖM die Reindarstellung und die Aufklärung der chemischen Struktur (BERGSTRÖM u. SJÖVALL, 1960 a; 1960 b; BERGSTRÖM et al., 1963).

Bisher wurden vierzehn verschiedene Prostaglandine in der belebten Natur gefunden. Die heute gebräuchliche Nomenklatur folgt einem Vorschlag ANDERSEN's aus dem Jahre 1971. Danach werden die Prostaglandine in vier Gruppen eingeteilt, die durch die Großbuchstaben A, B, E und F gekennzeichnet werden. Die Anzahl der Doppelbindungen in den Seitenketten wird durch eine arabische Ziffer als Suffix angegeben. Bei den Prostaglandinen der F - Gruppe wird zusätzlich die Stellung der Hydroxylgruppe am C₉ mit α - oder β - bezeichnet.

Die ersten Berichte über die Biosynthese von Prostaglandinen stammen von BERGSTRÖM et al. (1964) und von VAN DORP et al. (1964), die unabhängig voneinander zur gleichen Zeit feststellten, daß PGE₂ aus der Arachidonsäure gebildet wird. Ein Jahr später konnten

ÄNGGARD u. SAMUELSSON (1965) den Nachweis führen, daß auch $\text{PGF}_{2\alpha}$ aus der Arachidonsäure hervorgeht.

Am eingehendsten wurden bisher die Wirkungen der natürlich vorkommenden Prostaglandine E_1 , E_2 und $\text{F}_{2\alpha}$ untersucht. Die Biosynthese ist an die Zellmembran gebunden, an der die Vorstufen in Form von Phospholipiden vorkommen. Die reizabhängige Aktivierung der im Zellplasma vorhandenen Phospholipase A setzt die Prostaglandin-Vorstufen aus der veresterten Form frei. Die dabei entstehende Arachidonsäure wird dann durch die ebenfalls im Zellplasma vorhandene Prostaglandin-Synthetase zu Prostaglandinen aufgebaut (OESTERLING et al., 1972).

Die Wirkungskdauer der Prostaglandine ist sehr kurz. Sie werden durch Enzyme abgebaut, wodurch der größte Teil ihrer biologischen Wirksamkeit verloren geht. Der Metabolismus findet entweder intrazellulär oder, sobald sie in den Kreislauf gelangen, in erster Linie in Lunge, Leber und Niere statt. So wurde nachgewiesen, daß 90 - 95% der im Blut zirkulierenden Prostaglandine E und F bei einer Lungenpassage abgebaut werden (FERREIRA u. VANE, 1967; PIPER et al., 1970). Der erste Schritt beim Metabolismus besteht in der Oxydation der OH-Gruppe an C_{15} zu einem Keton durch die PG-15-OH-Dehydrogenase. Danach wird die Doppelbindung an C_{13} reduziert. Der weitere Abbau erfolgt allem Anschein nach Spezies spezifisch durch β - und ω -Oxydation oder durch erstere allein (SAMUELSSON et al., 1971). Beim Meerschweinchen

konnte beispielsweise nur die β -Oxydation an der CO_2 -Gruppe der Seitenkette mit anschließender Reduktion des Ketons im Cyclopentanring nachgewiesen werden (SAMUELSSON et al., 1971).

Zur Bestimmung der Prostaglandine und ihrer Metaboliten bedient man sich einer Kombination von Gas-Chromatographie und Massenspektrometrie oder eines Radioimmunoassays. Die letztgenannte Methodik ermöglicht es, Prostaglandin-Mengen im Picogramm-Bereich nachzuweisen (THOMPSON et al., 1970; JAFFE et al., 1971).

1971 gelang es COREY, einige natürlich vorkommende PGs synthetisch herzustellen. Es folgte die Synthese von verschiedenen Prostaglandin-Analoga, die im Vergleich zu Prostaglandinen eine längere Wirkungsdauer und häufig eine höhere Wirkungsintensität aufweisen (BUNDY et al., 1971).

Eine Vielzahl von Untersuchungen hat aufgezeigt, daß bei den Säugetieren in fast allen Geweben Prostaglandine nachweisbar sind. Diese ungesättigten Fettsäuren werden jedoch nicht in den Zellen gespeichert, sondern stets nur auf mechanische, hormonelle oder nervöse Reize intrazellulär synthetisiert und rasch wieder inaktiviert (CHRIST, 1972). Der Wirkungsmechanismus in verschiedenen Zellarten ist noch nicht genau definierbar. Eine wichtige Schlüsselposition bei den PG-Wirkungen hat das cyclische 3, 5 - Adenosinmono-

phosphat (cAMP), das als "second messenger" im Zellstoffwechsel regulatorische Funktionen hat (ROBISON et al., 1971). Die intrazelluläre Prostaglandin-Synthese kann den cAMP-Gehalt einer Zellart erhöhen, bei einer anderen Zellart hingegen erniedrigen. Aus diesen unterschiedlichen Reaktionen wird abgeleitet, daß den Prostaglandinen eine intrazelluläre Reglerfunktion zukommt (BITO, 1972). Dabei können Prostaglandine unterschiedlicher Gruppen in einer Zelle einander entgegengesetzte Wirkungen auslösen.

KIRTON et al. berichteten 1973, daß die Stimulation der glatten Muskelzellen des Uterus durch eine Änderung der Permeabilität der Zellmembran geschieht. Schon 1970 hatten RAMWELL u. SHAW vermutet, daß dabei die Prostaglandine eine Freisetzung des membrangebundenen Calciums bedingen. Die intrazelluläre PG-Synthese scheint somit in der glatten Muskelzelle ein wichtiger Vorgang für das Zustandekommen von Kontraktionen zu sein. Diese Art von Prostaglandin-Wirkungen wird oxytocisch genannt. Im Gegensatz dazu stehen die luteolytischen Wirkungen der PGs.

1962 entdeckten DONOVAN u. TRACZYK, daß die Dehnung eines Meerschweinchenuterus 8 - 10 Tage post ovulationem zur Rückbildung der Corpora lutea führt und den Zyklus von 16 Tagen auf 11 Tage verkürzt. 1971 konnten POYSER et al. nachweisen, daß nach Dehnung des Meerschweinchenuterus mittels eines Katheters

größere Mengen Prostaglandin $F_{2\alpha}$ freigesetzt werden. Da bei diesen Versuchen auch eine Luteolyse eintrat, schlossen die Autoren, daß diese durch eine erhöhte $PGF_{2\alpha}$ -Synthese ausgelöst wird. Schon BLATCHLEY u. DONOVAN (1969) hatten durch exogen zugeführtes $PGF_{2\alpha}$ beim hysterektomierten Meerschweinchen eine Luteolyse erzielen können. Auch bei anderen Labortieren wie Ratte, Hamster und Kaninchen wurde die Rückbildung der Corpora lutea nach $PGF_{2\alpha}$ -Gaben beobachtet und aus diesen Befunden die Hypothese abgeleitet, daß dieses Prostaglandin die vom Uterus gebildete luteolytische Substanz ist (GUTKNECHT et al., 1969; LABHSETWAR, 1971; BEHRMAN et al., 1971). Bei Pferd, Rind und Schaf gelingt es ebenfalls durch Verabreichung von $PGF_{2\alpha}$ den Zyklus durch Rückbildung des Corpus luteum zu verkürzen (MC CRACKEN, 1971; DOUGLAS u. GINTHER, 1972; ROWSON et al., 1972).

Bei der Hündin hingegen hatte die intravenöse Verabreichung von 300 μg $PGF_{2\alpha}$ keinen Einfluß auf die Corpora lutea (JÖCHLE et al., 1973). Es kam dabei lediglich zu einem nur kurze Zeit andauernden Progesteronabfall im Plasma. Ähnliche Ergebnisse ergaben Versuche an Rhesusaffen, bei denen weder nach subcutanen noch nach intravenösen $PGF_{2\alpha}$ -Gaben eine Luteolyse beobachtet werden konnte (KIRTON et al., 1971). Erst bei sehr hohen PG-Gaben, die zu einem starken PG-Anstieg im Blutplasma führten, der weit über den bekannten phy-

siologischen Werten lag, konnte eine Luteolyse erzielt werden (KIRTON, 1973).

Über den Wirkungsmechanismus des $\text{PGF}_{2\alpha}$, der zur Luteolyse führt, bestehen heute noch unterschiedliche Auslegungen. PHARRISS (1970) vertritt die Meinung, daß $\text{PGF}_{2\alpha}$ eine Konstriktion der gemeinsamen Uterus-Ovarvene bedingt und so durch Verringerung des Blutdurchflusses die Rückbildung des Corpus luteum einleitet. LABHSETWAR (1970) hingegen vermutet, daß die Luteolyse durch eine vom $\text{PGF}_{2\alpha}$ induzierte erhöhte Synthese und Freisetzung von LH aus dem Hypophysenvorderlappen zustande kommt. Diesen Auffassungen stehen Befunde von MC. CRACKEN et al. (1971) entgegen, die bei Schafen keine Schwankungen der Gonadotropin-Werte im Plasma während der Corpus luteum-Rückbildung feststellen konnten. MC. CRACKEN (1971) entwickelte die Hypothese des Counter current-Mechanismus. Danach treten die im Uterus synthetisierten Prostaglandine aus der Uterusvene in die Ovararterie, die in mäanderartigen Windungen um die Vene gelagert ist über. Er sieht einen Beweis seiner Hypothese darin, daß nach Infusion von radiomarkiertem $\text{PGF}_{2\alpha}$ in die Uterusvene eine um ein Vielfaches höhere Radioaktivität in der Ovararterie als im übrigen Blut nachgewiesen werden kann. BARRETT et al. (1971) berichteten zur gleichen Zeit, daß bei Schafen die Trennung der Ovararterie von der Uterusvene die Corpus luteum-Rückbildung

verhindert. Beim Meerschweinchen werden die höchsten Prostaglandin-Werte im Uterusvenenblut gegen Ende des Zyklus gemessen (BLATCHLEY et al., 1972). Nach Verabreichung von Indometacin, einem spezifischen PG-Biosynthese-Blocker, wird bei dieser Tierart der Zyklus verlängert (HORTON u. POYSER, 1973; MARLEY, 1973; POYSER, 1973). Diese Befunde sprechen dafür, daß beim Meerschweinchen zumindest die Luteolyse im Sinne des Counter current-Mechanismus erfolgt. Ergebnislos blieben Versuche, die Luteolyse durch PGs bei Frauen auszulösen (PHARRISS, 1971).

Aufsehen erregten 1968 KARIM et al. mit dem Bericht, daß bei Menschen durch intravenöse Gaben von Prostaglandinen die Geburt eingeleitet werden kann. Seither sind eine Vielzahl von Arbeiten erschienen, die den Einsatz der Prostaglandine bei der Geburts- und Abortauslösung bei Mensch und Tier beschreiben. Dabei stellte sich heraus, daß PGE_2 bei diesen Indikationen wirksamer ist als $\text{PGF}_{2\alpha}$ (KARIM et al., 1970; COUTINHO u. MAIA, 1971).

Bei einigen Labortieren wie Ratte, Kaninchen und Hamster gelang es, die Gravidität in späten Stadien durch PG-Injektionen zu unterbrechen (GUTKNECHT et al. 1971; DEIS, 1971; NATHANIELSZ et al. 1972).

1973 konnten ZEROBIN et al. zeigen, daß beim Rind ab dem letzten Drittel der Trächtigkeit und bei Übertra-

gungen die Geburtsauslösung mit sowohl 5 - 40 mg PGE_2 als auch $\text{PGF}_{2\alpha}$ gelingt. Die Tiere kalbten innerhalb von drei Tagen nach der intramuskulären PG-Gabe komplikationslos, wobei Geburtswege und Cervix maximal erweitert waren. Trotz des normalen Geburtsablaufes kam es in den meisten Fällen zur Nachgeburtsverhaltung. Nur bei der Hündin blieb bisher die Prostaglandin-Anwendung zur Einleitung der Geburt erfolglos (JÖCHLE et al., 1973).

Für den Einfluß der Prostaglandine bei der Geburtsauslösung spricht die Beobachtung, daß durch Verabreichung von Substanzen, die als spezifische Inhibitoren der PG-Biosynthese erkannt worden sind, die Geburt verzögert werden kann (AIKEN, 1972; CHESTER et al., 1972; WALTMAN et al., 1973 a; 1973 b; CSAPO et al., 1973). Als Prostaglandin-Biosynthese-Blocker hatten erstmals 1971 VANE und im gleichen Jahr auch COLLIER (1971) Aspirin[®]-ähnliche Substanzen beschrieben. Die bekanntesten unter ihnen sind das Indometacin, Naproxen, Aspirin[®] und das Na-salicylat. Diese Pharmaka hemmen die PG-Synthetase (FERREIRA et al., 1971; SMITH u. WILLIS, 1971; VANE, 1973). Bereits 1969 wurde von Prostaglandin-hemmenden Stoffen berichtet. Damals fanden FRIED et al. (1969) eine Reihe von Substanzen, die in ihrer Struktur den natürlich vorkommenden Prostaglandinen ähnelten. Ihre Wirkung soll über die Besetzung spezifischer PG-Rezeptoren zustande

kommen. SANNER (1971) konnte darüber hinaus zeigen, daß PGE_1 - und PGE_2 -Reaktionen am isolierten Meerschweinchenileum durch ein Dibenzoxazepin-Derivat und durch Morphinum gehemmt werden. Als weiterer PG-Antagonist, dessen Angriffspunkt noch unbekannt ist, wurde das Polyphloretin-phosphat erkannt (EAKINS, 1971).

Die Aspirin[®]-ähnlichen Substanzen werden von vielen Autoren eingesetzt, um Prostaglandin-Wirkungen am lebenden Organismus zu erforschen. So wurde durch Untersuchungen mit Indometacin der Nachweis erbracht, daß die Prostaglandine bei der Ovulation eine Rolle spielen. Die bei Kaninchen durch den Deckakt oder Gonadotropin-Gaben stattfindenden Ovulationen bleiben nach Indometacin-Applikation aus. Da es dabei trotzdem zu einer Luteinisierung der Follikel mit normaler Progesteron-Bildung kommt, schließen die Autoren, daß die Prostaglandine nur auf physikalische Vorgänge bei der Ovulation wirken (O'GRADY et al., 1972; ARMSTRONG et al., 1973).

Über die oxytocische Wirkung der Prostaglandine sind in den letzten Jahren eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt worden. Die Reaktion des nicht trächtigen Uterus ist dabei stark vom Zyklusstadium abhängig. Generell kann gesagt werden, daß die Prostaglandin-Konzentrationen sowohl im Uterus als auch im Blut umso höhere Werte aufweisen, je niedriger die Progesteron-

und je höher die Oestrogen-Werte im Plasma sind. Diese Situation findet man bei allen Tierarten in etwa gleich kurz vor und zu Anfang des Oestrus (BLAND et al., 1971; PORTER u. BEHRMAN, 1971; POYSER, 1972; WILSON et al., 1972). GANS (1973) stellte durch Versuche an lebenden Ratten fest, daß die Reaktion auf exogen zugeführtes Prostaglandin während des Oestrus im Vergleich zu der im Dioestrus stark reduziert ist, und zog daraus den Schluß, daß hohe Empfindlichkeit auf exogen zugeführtes Prostaglandin ein Defizit an endogenem Prostaglandin widerspiegelt und umgekehrt.

Über Prostaglandin-Wirkungen am Myometrium von Haustieren liegen bisher nur Ergebnisse von in-vitro Untersuchungen vor. Die glatte Muskulatur des Uterus von Rind, Schaf und Schwein wird während des Oestrus sowohl von PGE_2 als auch durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ stimuliert (RÜSSE, 1972; BOBRIK, 1973). Lediglich bei Fleischfressern konnte durch PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ keine eindeutige Wirkung am Myometrium nachgewiesen werden (BOBRIK, 1973).

Myometriumstreifen von Labortieren reagieren auf Prostaglandin-Gaben sehr unterschiedlich. Isolierte Ratten-, Kaninchen- und Meerschweinchenuteri werden durch PGE_1 stimuliert. In vivo dagegen wird der Uterus des Meerschweinchens durch PGE_1 erregt, der der Ratte aber gehemmt (siehe HORTON, 1972).

Interessant sind Ergebnisse von in-vivo und in-vitro Untersuchungen an Eileitern von oestrischen Kaninchen.

Nach PGE_2 -Gaben werden die Kontraktionen der Eileitermuskulatur gehemmt, nach $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gaben aber stimuliert (CONRAD u. ONWUDIWE, 1973; SPILMAN u. HARPER, 1973). Diese unterschiedlichen Effekte von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ scheinen beim Eitransport von Bedeutung zu sein. CHANG u. HUNT (1972) konnten nach der subcutanen Verabreichung von 5 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ an Kaninchen kurz nach der Ovulation weder im Eileiter noch im Uterus Eizellen auffinden.

An Myometriumstreifen von Ratten (VANE u. WILLIAMS, 1973) und oestrischen Schweinen (RÜSSE, 1972) konnte gezeigt werden, daß Spontankontraktionen durch eine intrazelluläre PG-Synthese gesteuert werden. Bei diesen Tierarten haben exogen zugeführte Prostaglandine eine oxytocische Wirkung. Beim Meerschweinchen wird durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ die Luteolyse ausgelöst (BLATCHLEY u. DONOVAN, 1969). Die höchsten Plasmakonzentrationen an PGs findet man dabei in der Prooestrusphase des Zyklus (BLATCHLEY et al., 1972), ohne daß bisher geklärt wurde, ob zu diesem Zeitpunkt eine oxytocische Wirkung der Prostaglandine eine Rolle spielt. In den folgenden Untersuchungen soll dieser Frage nachgegangen werden.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. MATERIAL UND METHODIK

Material:

Die in-vivo und in-vitro Untersuchungen wurden an 56 weiblichen, geschlechtsreifen Meerschweinchen durchgeführt. Die Tiere wogen zwischen 300 und 600 g und wurden unter konstanten Umweltbedingungen (Temp. 22° C; 12 Stunden Licht) in Einzelkäfigen gehalten. Pelletiertes Meerschweinchen-Erhaltungsfutter und Wasser stand den Tieren zur Aufnahme ad libidum zur Verfügung.

Bei 22 Tieren wurde der Zyklus durch tägliche Kontrolle der Vaginalöffnung überwacht und die Meerschweinchen während eines natürlichen Oestrus in den Versuch genommen (Gruppe A). 5 Tiere dieser Gruppe erhielten ab Beginn des Oestrus über 48 - 72 Stunden 30 bzw. 50 mg eines Prostaglandin-Biosynthese-Blockers per os (Amuno[®], Sharp & Dohme GmbH, München).

34 Meerschweinchen wurden ovariektomiert und zehn Tage post operationem mit Hormongaben für die Versuche vorbehandelt (Gruppe B). Die Tiere erhielten 5 Tage täglich 20 µg Oestradiolbenzoat (Menformon[®],

VEMIE, Kempen) subcutan und am Abend des fünften Tages, 15 Stunden vor Versuchsbeginn, 0,4 mg Chlormadinonacetat (Gestafortin[®]-Lösung, Merck, Darmstadt) intramuskulär appliziert.

Bei den kombinierten in-vivo und in-vitro Untersuchungen wurde nach der für die in-vivo Meßtechnik erforderlichen Laparotomie ein Uterushorn entnommen und in einer Nährlösung bei Kühlschranktemperatur bis zur in-vitro Aufarbeitung aufbewahrt. Die entsprechende Nährlösung wurde vor jedem Versuch frisch angesetzt und hatte folgende Zusammensetzung:

KCl	5,9 mM
MgCl ₂	1,2 mM
NaCl	121,0 mM
NaHCO ₃	23,8 mM
Glukose	11,5 mM
CaCl ₂	2,5 mM

Die Lösung wurde während der gesamten Untersuchungen mit Carbogen (95% O₂ + 5% CO₂) durchperlt.

Methodik:

Die Meerschweinchen wurden mit einer 25% igen Urethan-Lösung (2 g/kg KGew. sc.) narkotisiert und auf einem heizbaren Operationstisch in Rückenlage fixiert. Zunächst wurde eine Vena Jugularis mit einem

Polyäthylenkatheter kanuliert, über den mittels einer Infusionspumpe während der gesamten Versuchsdauer 2 ml/Std. einer mit Heparin (Heparin Novo, Novo Industrie GmbH, Mainz) versetzten 20% igen Glukose-lösung dem Tier zugeführt wurde. Gleichzeitig konnten über diesen Katheter den Tieren die zu testenden Substanzen verabreicht werden.

Nach Öffnung der Bauchhöhle in der Medianlinie kamen für die intrauterine Anlage der Katheter zur Druckmessung und zur Infusion der zu prüfenden Substanzen zwei Techniken zur Anwendung (Technik 1 und 2). Bei der Technik 1 diente das linke Uterushorn zur Messung und das rechte zur Infusion. Dazu wurde in jedes Horn durch eine Inzision kurz hinter der Zervix ein 1,5 mm starker Offen-Endkatheter aus Polyäthylen eingelegt und an der Einschnittstelle mit einem Seidenfaden befestigt. Bei der Technik 2 wurde mit Hilfe eines Dreifachkatheters von 2 mm Durchmesser Druckmessung und Infusion in einem Uterushorn vorgenommen. Einbringen und Fixation dieses Katheters wurden wie bei der Technik 1 durchgeführt. Außerdem wurde, um ein Rücklaufen der ins Uteruslumen eingebrachten Flüssigkeit zu verhindern und um den Katheter in Position zu halten, eine Ligatur nahe am Orifizium internum um das Uterushörn und den Katheter gelegt. Der Dreifachkatheter war so konstruiert, daß durch zwei seitliche Öffnungen zwei dünnere Katheter in das Lumen eintraten,

die jeweils 0,1 ml Flüssigkeit faßten und nach außen mit einem Hahn verschlossen werden konnten. Die Innenkatheter dienten der intrauterinen Applikation der zu prüfenden Pharmaka, während das Lumen des gesamten Katheters, das mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt war, an das Meßsystem angeschlossen wurde, so daß die Druckschwankungen im Lumen des Uterushornes registriert werden konnten. (Abb. 1)

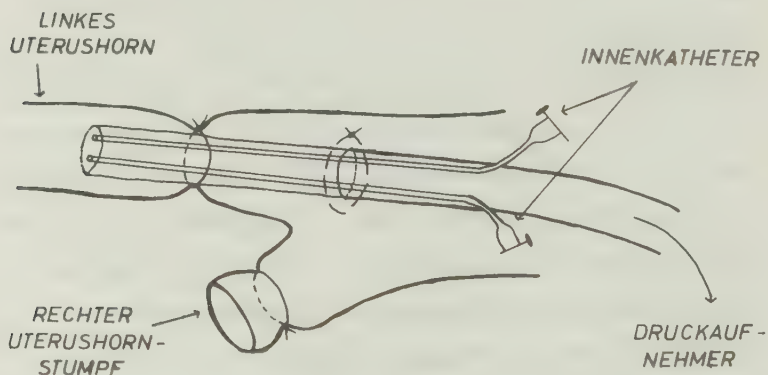


Abb. 1: Lage des Dreifachkatheters
im Uteruslumen

Die intrauterinen Druckschwankungen wurden über einen Druckaufnehmer (HBM Typ P 11) und einen Trägerfrequenz-Meßverstärker (HBM Typ KWS 3071) auf einem Tintenschreiber (Brush Mark 220) mit einem Papiervorschub von 5 mm/Min. aufgezeichnet. Die Größen der Druckanstiege wurden mit Hilfe der Werte eines Digitalanzeigers geeicht. (Abb. 2)

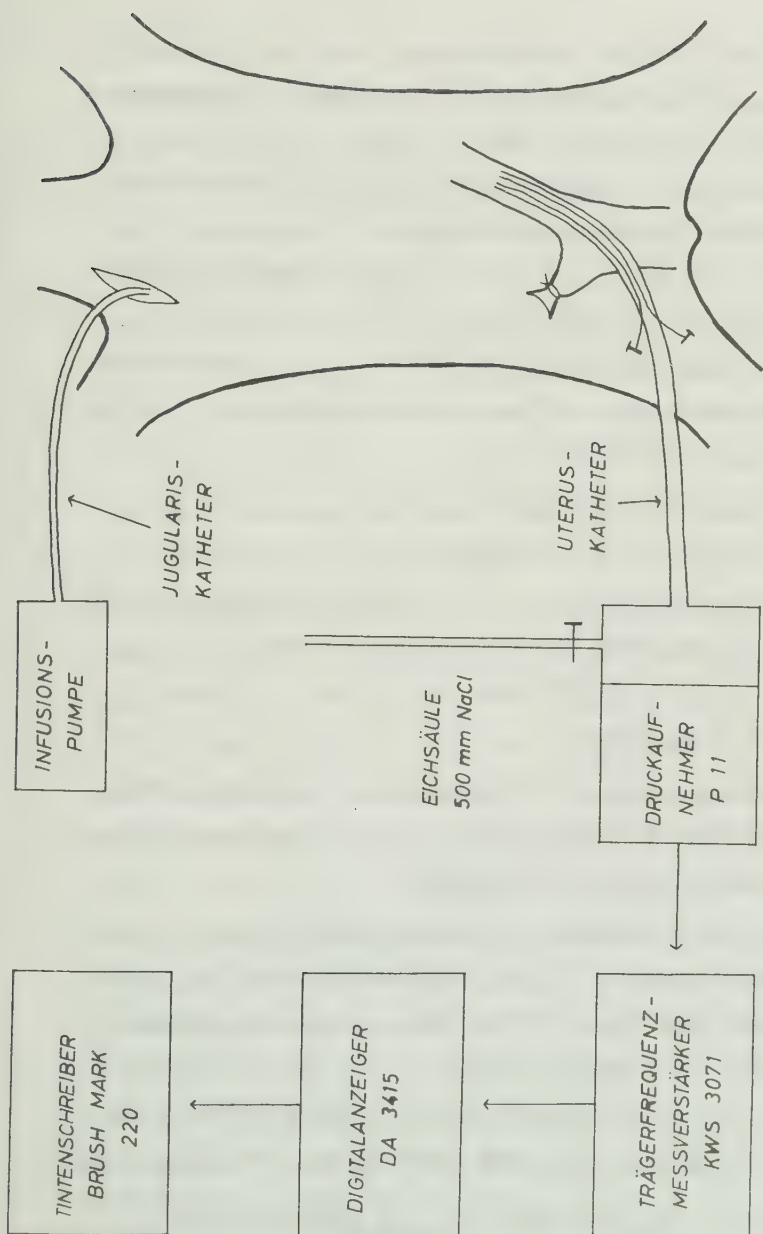


Abb. 2: In-vivo Versuchsaufbau

Für die in-vitro Untersuchungen wurde aus dem entnommenen Uterushorn ein 3 x 8 mm großer Längsmuskelstreifen präpariert. Dieser wurde mit Hilfe von zwei Seidenfäden in horizontaler Lage in ein 10 ml fassendes Durchlaufbad in ein Meßsystem eingespannt. Ein Thermostat hielt die Badflüssigkeit konstant auf 37°C. Die Nährlösung wurde durch ein Tropfsystem auf der einen Seite in das Bad eingeleitet und an der anderen Seite abgesaugt. Die Durchlaufgeschwindigkeit betrug 4 ml in 4 Minuten.

Der Muskelstreifen wurde nach Zahlenwerten eines Digitalanzeigers einer Spannung von 1 g ausgesetzt. Die Anpassungszeit betrug 50 - 60 Minuten. Danach wurden die zu prüfenden Substanzen in den gewünschten Konzentrationen in der Menge von 0,1 ml (= 2 Tropfen) dem Bad zugegeben.

Zur Blockierung der PG-Biosynthese wurde Indometacin (10^{-4} g/ml Badflüssigkeit) in einem gesonderten Gefäß der Nährflüssigkeit zugegeben.

Die in-vitro Messung der Muskelkontraktionen geschah isometrisch über einen induktiven Zug- und Druckaufnehmer (HBM Typ Q 11) und einen Trägerfrequenz-Meßverstärker (HBM Typ KWS 3071). Die Kontraktionen wurden auf einem Tintenschreiber (Brush Mark 220), der mit einem Papiervorschub von 5 mm/Min. lief registriert.

Folgende Pharmaka kamen bei den Untersuchungen zur

Verwendung:

Prostaglandin E ₂ (PGE ₂)	(Ono, Pharmaceutical Co., Japan)
Prostaglandin E ₂ (PGE ₂)	(Unilever Research Labs., Vlaardingen, Holland)
Prostaglandin F _{2α} (PGF _{2α})	(Ono, Pharmaceutical Co., Japan)
Indometacin	(Sharp & Dohme GmbH, Mün- chen, Lot Nr. F 1410181)
Oxytocin	(Oxytocin Veterinaria, Veterinaria GmbH, Hil- desheim)

Die Prostaglandine wurden in 95% igem Äthanol (0,1 ml Äthanol pro mg PG) gelöst und mit 0,02% iger Na₂CO₃-Lösung (0,9 ml/mg PG) zu einer Stammlösung von 10⁻³ mg PG/ml verdünnt. Die Stammlösungen wurden bei - 20° C aufbewahrt. Die benötigten Prostaglandin-Konzentrationen wurden täglich frisch aus den Stammlösungen in Aqua dest. für die in-vivo und in Nährlösung für die in-vitro Untersuchungen hergestellt und während der Versuchsdauer bei - 4° C aufbewahrt. Das Indometacin wurde vor jedem Versuch in 99,8% igem Äthanol gelöst. Für die in-vivo Versuche wurde die reine Indometacin-Äthanol-Lösung verwendet. Bei den in-vitro Untersuchungen wurde das gelöste Indometacin der Nährlösung im Vorratsbehälter zugegeben.

2. ERGEBNISSE

An narkotisierten Meerschweinchen wurde in verschiedenen Versuchsreihen die Wirkung von intrauterin applizierten Prostaglandinen auf die Uterusmotorik während des Oestrus oder nach Ovariectomie und Vorbehandlung mit Hormonen untersucht.

A. Untersuchungen an Meerschweinchen während des Oestrus (Gruppe A)

a. Prostaglandin E₂

1. In-vivo Untersuchungen (Technik 2; n = 12):

Zehn Tiere wurden am zweiten bis vierten Tag nach Öffnung der Vagina in den Versuch genommen. Nach Abschluß der chirurgischen Prozedur wurde in der Regel 50 - 60 Minuten bis zum Beginn der Substanzgaben in den Uterus gewartet. Während dieser Zeit traten meist kleine, unregelmäßige Druckschwankungen auf, die auf Spontankontraktionen schließen ließen.

Nach Ablauf dieser Anpassungszeit wurde zunächst durch intravenöse Gaben verschiedener Oxytocin-Konzentrationen die Schwellendosis für die Auslösung von Kontraktionen ermittelt. Bei allen Untersuchungen konnten Druckschwankungen im Uterus nach 0,01 I.U. Oxytocin iv.

registriert werden. Die Dauer der Hormonwirkung lag in allen Fällen zwischen 4 und 5 Minuten.

Nach der positiven Oxytocin-Reaktion wurden dann über den Uteruskatheter verschiedene Prostaglandin E_2 -Konzentrationen in das Gebärmutterlumen eingebracht. Die stets gleiche Menge von 0,3 ml Flüssigkeit führte im Meßsystem zu einem Druckanstieg von einigen Minuten. Während dieser Zeit konnten regelmäßige, kleine Kontraktionen in der Uterusmuskulatur beobachtet werden. Die intrauterinen Gaben von PGE_2 erfolgten in Zeitabständen von mindestens 20 Minuten. Das Kurvenbild der Druckschwankungen war bei PGE_2 -Gaben von 20 ng, 200 ng, 2 μ g und 20 μ g / 0,3 ml Flüssigkeit ebenso wie nach Kontrollinfusion von 0,3 ml physiol. NaCl stets gleich.

Die intrauterine Gabe von 4 mg Indometacin hatte gleichfalls keinen Einfluß auf die spontanen Druckschwankungen. (Abb. 3)

Zwei Tiere erhielten vor Versuchsbeginn über 3 Tage Indometacin per os (10 mg Amuno[®] / Tag). Die Versuchsergebnisse bei diesen beiden Tieren unterschieden sich nicht von den zehn anderen Tieren dieser Gruppe.

2. In-vitro Untersuchungen (n = 5):

Die Myometriumstreifen, die einer Anfangsspannung von 1 g ausgesetzt wurden, zeigten nach einer Vorlaufszeit von 50 Minuten nur eine geringe Spontan-

aktivität. Die Ermittlung der Schwellendosis für Oxytocin ergab in allen Fällen einen Wert von 0,001 I.U. Oxytocin/ml Badflüssigkeit. Dabei kam es zu einer starken, zwei Minuten anhaltenden Anfangskontraktion und 2 - 5 folgenden kürzeren Kontraktionen. PGE₂-Zugaben von 100 ng, 1 µg, 10 µg und 100 µg/ml Badflüssigkeit hatten generell den gleichen Effekt, jedoch traten nach diesen Zugaben keine Spontankontraktionen mehr auf. Wurde Indometacin (100 µg/ml) der Badflüssigkeit zugegeben, so war die Antwort des Muskelstreifens auf 100 µg PGE₂ /ml Badflüssigkeit verringert.

b. Prostaglandin F_{2α}

1. In-vivo Untersuchungen (Technik 2; n = 10):

Sieben Meerschweinchen wurden am 2. bis 4. Tag der Brunst in gleicher Weise wie für die PGE₂- Versuche vorbereitet. Die Oxytocin-Schwellendosis lag bei allen Tieren wiederum bei 0,01 I.U. iv.. Nach intrauteriner Applikation von 20 ng, 200 ng, 2 µg und 20 µg Prostaglandin F_{2α} /0,3 ml Flüssigkeit konnte wie nach den PGE₂-Zugaben im Vergleich zur Kontrolle mit 0,3 ml physiol. NaCl keine Wirkung nachgewiesen werden. (Abb. 4) Auch die intrauterine Applikation von 3 mg Indometacin (in 0,4 ml Flüssigkeit) zeigte keine Wirkung auf die Uterusmotorik. Die Druckschwankungen nach intravenöser Gabe der Schwellendosis Oxytocin (0,01 I.U.)

wurden durch die verschiedenen PG-Konzentrationen nicht beeinflusst.

Drei Meerschweinchen, die vor dem Versuch über drei Tage mit 30 bzw. 50 mg Indometacin (Amuno[®]) per os vorbehandelt worden waren, erbrachten keine anderen Ergebnisse.

2. In-vitro Untersuchungen (n = 5):

Die Myometriumstreifen wurden einer Anfangsspannung von 1 g ausgesetzt. Nach der Anpassungszeit von 50 Minuten lag die Schwellendosis für Oxytocin bei 0,001 I.U./ml Badflüssigkeit. Auf Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Zugaben in den Konzentrationen 100 ng, 1 μ g, 10 μ g und 100 μ g/ml Bad reagierten die Muskelstreifen nur mit einer großen Kontraktion, weitere Spontanaktivität fehlte. 100 μ g Indometacin /ml Badflüssigkeit änderte die Reaktion des Myometriumstreifens auf $PGF_{2\alpha}$ -Zugabe hin nicht.

Myometriumstreifen von zwei Tieren, die mit Indometacin (Amuno[®]) vorbehandelt waren, reagierten auf $PGF_{2\alpha}$ -Gaben in allen Konzentrationen wie die der unbehandelten Tiere.

B. Untersuchungen an ovariectomierten,
mit Oestrogen und Progesteron
vorbehandelten Tieren (Gruppe B)

a. Prostaglandin E_2

1. In-vivo Untersuchungen (Technik 1 + 2; n = 20):

Bei der Technik 1 wurden die Druckschwankungen im linken Uterushorn gemessen, während die Prostaglandine in das rechte Horn eingebracht wurden. Vierzehn ovariectomierte, 5 Tage mit Hormongaben vorbehandelte und nach Technik 1 vorbereitete Meerschweinchen zeigten bei Ablauf der 50 - 60 minütigen Anpassungszeit unterschiedliche, meist geringe Druckschwankungen. Nach Verabreichung von Oxytocin iv. in steigenden Konzentrationen konnte die Schwellendosis bei 0,01 I.U. ermittelt werden. Nach dem Abklingen der 2 - 3 Minuten andauernden Oxytocin-Wirkung wurden für weitere 12 - 14 Minuten regelmäßige, hohe Druckschwankungen registriert (Abb. 5). Zunächst wurde vor jeder intrauterinen Prostaglandin-Gabe die Schwellendosis Oxytocin iv. gegeben. Die darauf folgende Kontraktion der Uterusmuskulatur wurde durch die zu testenden Prostaglandin E_2 -Konzentrationen (200 pg, 2 ng, 20 ng, 200 ng, 2 μ g und 20 μ g PGE_2 / 0,3 ml Flüssigkeit) nicht verändert.

Sechs auf die gleiche Weise vorbehandelte Meerschwein-

chen wurden nach Technik 2 vorbereitet, bei der die Messung der Druckschwankungen und die Substanzeinbringung im gleichen Horn erfolgte. Die Schwellendosis für Oxytocin lag auch bei diesen Tieren bei 0,01 I.U. iv.. Die intrauterine Infusion der verschiedenen Prostaglandin E_2 -Konzentrationen (2 ng, 20 ng, 200 ng, 2 μ g und 20 μ g PGE_2 /0,3 ml) führte im Meßsystem zu einem Druckanstieg, der einige Minuten anhielt und von kleinen, frequenten Druckschwankungen überlagert war. Nach dem Abklingen des Druckanstieges hörten diese Druckschwankungen auf. Die gleiche Reaktion wurde nach der intrauterinen Verabreichung von 0,3 ml physiol. NaCl beobachtet, was darauf schließen läßt, daß diese durch die Zunahme der Wandspannung im Uterus ausgelöst wurde. Auch die intrauterine Gabe von 2 mg Indometacin in 0,3 ml Flüssigkeit zeigte keine Wirkung auf die Uterusmotorik.

2. In-vitro Untersuchungen (n = 6):

Die Myometriumstreifen wurden analog der zuvor beschriebenen Methode im Organbad untersucht. Als Schwellendosis für Oxytocin wurde 0,001 I.U./ml Badflüssigkeit festgestellt. Prostaglandin E_2 -Zugaben in den Konzentrationen von 100 ng, 1 μ g, 10 μ g und 100 μ g/ml Bad lösten jeweils eine Kontraktion, der keine Spontankontraktionen folgten aus. Unter Indometacin-Einfluß (100 μ g/ml Bad) war die Reaktion des

Muskelstreifens auf $100 \mu\text{g PGE}_2$ /ml Badflüssigkeit verringert.

b. Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$

1. In-vivo Untersuchungen (Technik 1 + 2; n = 14):

Fünf ovariectomierte Tiere wurden wie die bei der Prostaglandin E_2 -Untersuchung verwendeten mit Oestrogen und Progesteron vorbehandelt und unter Anwendung der Technik 1 am 6. Tag in den Versuch genommen. Die anfänglichen Druckschwankungen im Uterus waren bei den einzelnen Tieren unterschiedlich stark. Die Bestimmung der Schwellendosis für Oxytocin bei intravenöser Verabreichung erbrachte wiederum Werte von 0,01 I.U.. Die Einbringung der verschiedenen Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -Konzentrationen (200 pg, 2 ng, 20 ng, 200 ng, $2 \mu\text{g}$ und $20 \mu\text{g PGF}_{2\alpha}$ /0,3 ml Flüssigkeit) in die Gebärmutter beeinflusste auch nicht die durch 0,01 I.U. Oxytocin iv. hervorgerufenen Druckschwankungen. Neun auf die gleiche Weise vorbehandelte Meerschweinchen wurden nach Technik 2 für den Versuch vorbereitet. Auch bei ihnen lag die Oxytocin-Schwellendosis bei 0,01 I.U. iv.. Nach der intrauterinen Verabreichung der verschiedenen Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -Konzentrationen (200 pg, 2 ng, 20 ng, 200 ng, $2 \mu\text{g}$ und $20 \mu\text{g PGF}_{2\alpha}$) in jeweils der gleichen Flüssigkeitsmenge von 0,3 ml konnten nach dem anfänglichen Druckanstieg unregel-

mäßige und ungleichmäßige Druckschwankungen registriert werden. Das gleiche Kurvenbild wurde nach der Einbringung von 0,3 ml physiol. NaCl in das Uteruslumen beobachtet. 2 mg Indometacin iu. im Volumen von 0,3 ml hatte keinen Einfluß auf die spontanen Druckschwankungen.

2. In-vitro Untersuchungen (n = 4):

Die Schwellendosis für Oxytocin war auch bei diesen Myometriumstreifen 0,001 I.U./ml Badflüssigkeit. Die Muskelstreifen reagierten auf die Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Zugaben in den Konzentrationen von 100 ng, 1 μ g, 10 μ g und 100 μ g/ml Badflüssigkeit lediglich mit einer Kontraktion, der keine Spontankontraktionen folgten. 100 μ g Indometacin /ml Bad führte keine Reaktionsänderung des Muskelstreifens auf $PGF_{2\alpha}$ -Zugabe herbei.

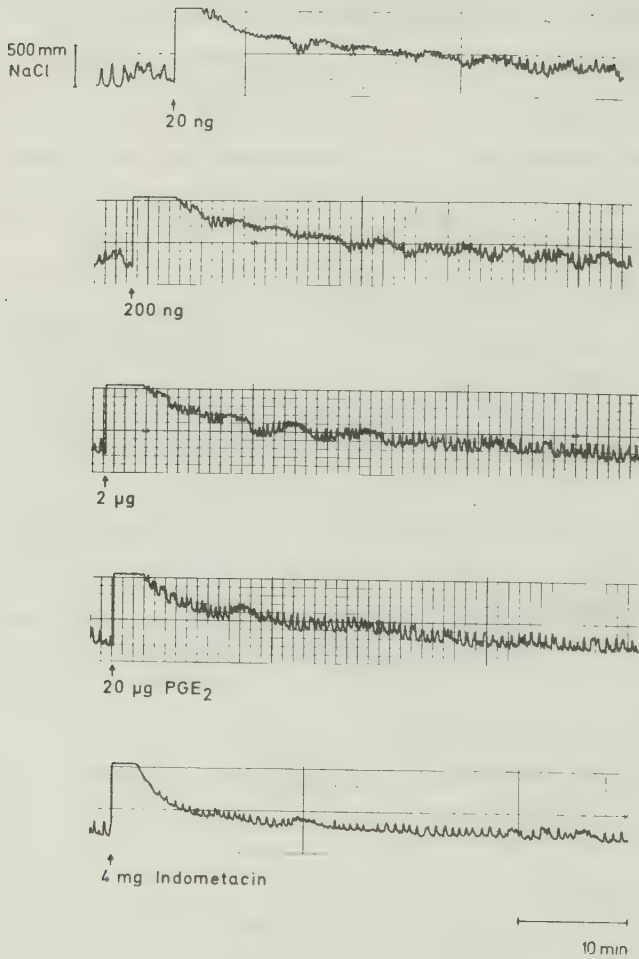


Abb. 3: In-vivo Wirkung von steigenden PGE₂-Konzentrationen und von Indometacin auf das Myometrium des Meerschweinchen während des Oestrus.

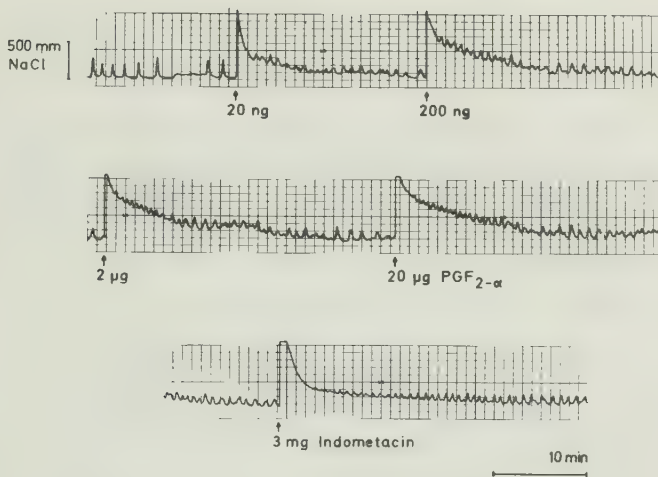


Abb. 4: In-vivo Wirkung von steigenden $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentrationen und von Indometacin auf das Myometrium des Meerschweinchens während des Oestrus.

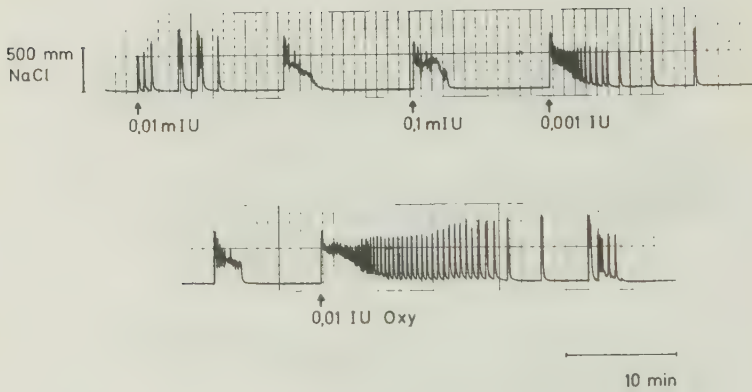


Abb. 5: In-vivo Wirkung steigender Oxytocin-Konzentrationen auf das Myometrium des unter Oestrogen-einfluß stehenden Meerschweinchens.

IV. DISKUSSION

Die in-vivo und in-vitro Untersuchungen führten zu Ergebnissen, deren Interpretation nur hypothetisch vorgenommen werden kann. Aus den in-vivo Untersuchungen geht hervor, daß bei Meerschweinchen während des Oestrus und nach Ovariectomie und Vorbehandlung mit Oestrogenen im Uterus keine Spontankontraktionen wie bei anderen Tierarten auftreten. Druckschwankungen wurden im Uteruslumen nur dann beobachtet, wenn beim Einbringen der Testsubstanzen die damit verbundene Dehnung durch die Flüssigkeitsmenge von 0,3 ml auf die Wandung des Organes einsetzte. Die Resorption der Flüssigkeit nahm bei allen Instillationen in etwa 15 Minuten in Anspruch, meßbar am Wiedererreichen der Nulllinie im Schreibgerät.

Im Gegensatz dazu bewirkte in allen Versuchen die intravenöse Gabe von 0,01 I.U. Oxytocin durch den Jugularis-Katheter eine kontraktile Antwort des Myometriums, die innerhalb relativ kurzer Zeit von 4 - 5 Minuten nach einer starken Anfangskontraktion in weiteren kürzeren Kontraktionen ausklang. Die intravenöse Gabe von Prostaglandinen zeigte - soweit dieses aus Pilot-Versuchen ersichtlich war - keine Reaktion. Bei Dosierungen auf 100 μ g starben die Ver-

suchstiere aufgrund von Prostaglandin-Wirkungen im Kreislauf. Prostaglandin-Injektionen in die Jugularis müssen außerdem die Lunge passieren, in der eine hohe Abbau- und Inaktivierungsrate besteht (PIPER et al., 1970), sodaß kaum Chancen bestehen, daß die Substanzen in ausreichender Konzentration die Gebärmutter erreichen. Im Fortgang der Untersuchungen wurde deshalb nur noch die intrauterine Applikation angewendet.

Bei den Versuchstieren konnte jedoch bei dieser Applikationsart weder durch PGE_2 noch durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ eine Reaktion der glatten Muskulatur des Uterus beobachtet werden. Die Ergebnisse der in-vitro Untersuchungen zeigen hingegen, daß Myometriumstreifen der gleichen Tiere sowohl durch PGE_2 als auch $\text{PGF}_{2\alpha}$ schon ab Badkonzentrationen von 100 ng/ml Badflüssigkeit zu einer starken Kontraktion stimuliert werden. Es ist demnach anzunehmen, daß bei Meerschweinchen die intrauterine Applikation von bis zu 20 μg Prostaglandin E_2 oder $\text{F}_{2\alpha}$ während des Oestrus und nach Ovariektomie und Oestrogen-Vorbehandlung keine Wirkung am Myometrium entfaltet. Dies kann einmal dadurch zustande kommen, daß die Prostaglandine bei der Resorption und ihrem Abtransport über das Venensystem keine Möglichkeit haben, im Myometrium aktiv zu werden, zum anderen aber auch durch ein Regelsystem in der glatten Muskulatur, das von Prostaglandinen

unabhängig funktioniert.

Für die erstgenannte Annahme spricht, daß im Ablauf der Luteolyse Prostaglandin $F_{2\alpha}$ im Endometrium synthetisiert und in die Venen abgegeben wird, ohne daß eine Änderung der Motilität zu diesem Zeitpunkt je beschrieben ist.

Für die zweite Annahme sprechen die eigenen in-vitro Ergebnisse, die zeigen, daß die Prostaglandine im Myometrium nur relativ kurze Kontraktionen aber keine Spontankontraktionen wie bei anderen Tierarten induzieren und Indometacin als Blocker der Biosynthese von Prostaglandinen keine eindeutige Hemmung der Kontraktionen wie im Myometrium von Rind, Schaf, Schwein und Ratte bedingt. In diesem Zusammenhang sei an die Verhältnisse bei der Hündin erinnert, bei der weder Prostaglandin noch Indometacin die Spontankontraktionen beeinflußt (BOBRIK, 1973).

Da bei den in-vivo Untersuchungen selbst die intrauterine Gabe relativ hoher Mengen an PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ keinerlei Kontraktionen im Uterus auslösen, andererseits aber feststeht, daß bei intraperitonealer Applikation von $250 \mu g$ $PGF_{2\alpha}$ täglich über 3 Tage die Luteolyse zuverlässig ausgelöst wird (BLATCHLEY u. DONOVAN, 1972), kann angenommen werden, daß Prostaglandine beim Meerschweinchen während des Zyklus nur eine luteolytische, aber keine oxytocische Wirkung haben. Daraus resultiert, daß das Meerschweinchen beispielsweise für Untersuchungen über eine eventuelle Beeinflussung des Spermatransportes durch Prostaglandine als Versuchstier ungeeignet ist.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Intrauterine Verabreichung der Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$ in Konzentrationen von 20 ng, 200 ng, 2 μ g und 20 μ g/0,3 ml Flüssigkeit hat keine oxytocische Wirkung auf das Myometrium weder von Meerschweinchen während der Brunst noch auf das von ovariectomierten, mit Oestrogen und Progesteron vorbehandelten Tieren.
2. In vitro stimulieren die Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$ in Konzentrationen von 100 ng, 1 μ g, 10 μ g und 100 μ g/ml Badflüssigkeit Myometriumstreifen der gleichen Meerschweinchen zu einer starken Kontraktion, der keine Spontankontraktionen folgen.
3. Die intrauterine Applikation des PG-Biosynthese-Blockers Indometacin (2 - 4 mg) hat keinen Einfluß auf die Uterusmotorik der Versuchstiere.
4. In der Regulation der Myometriumfunktionen spielen die Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$ beim Meerschweinchen eine untergeordnete Rolle.

VI. SUMMARY

1. In guinea-pigs during normal oestrus and in spayed animals after pretreatment with oestrogen and progesterone intrauterine administration of 20 ng, 200 ng, 2 μ g and 20 μ g of PGE₂ and PGF_{2 α} diluted in 0,3 ml saline has no effect on uterine motility.
2. In contrast, myometrium strips of the same guinea-pigs are stimulated by both PGs (100 ng, 1 μ g, 10 μ g and 100 μ g/ml bath solution) to one powerful contraction without following spontaneous motility.
3. Inhibition of PG-biosynthesis by intrauterine application of indomethacin (up to 4 mg) has no effect on uterine motility of the animals.
4. In guinea-pigs prostaglandin E₂ and F_{2 α} are only of small importance in the regulation of uterine function.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- ÄNGGÅRD, E. (1965) Biosynthesis of prostaglandins from arachidonic acid in guinea-pig lung.
SAMUELSSON, B. J. biol. Chem. 240, 3518-3521
- AIKEN, J.W. (1972) Aspirin and indometacin prolong parturition in rats: Evidence that PGs contribute to expulsion of foetus.
Nature, Lond. 240, 21-25
- ANDERSEN, N. (1971) Program notes on structures and nomenclature.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 14-23
- ARMSTRONG, D.T. (1973) Possible role of prostaglandins in ovulation.
MOON, Y.S. Adv. Biosc. 9, 709-715,
GRINWICH, D.L. Int. Conf. Prostaglandins, Ed.: Bergström, S., Pergamon Press, Vieweg, Braunschweig
- BARRETT, S. (1971) Initiation of the oestrus cycle in the ewe by
BLOCKLEY, M.A. De B. infusing of PGF₂ α to the
BROWN, J.M. autotransplanted ovary.
CUMMING, I.A. J. Reprod. Fert. Abstr. 24, 136-137
GODING, J.R.
MOLE, B.J.
OBST, J.M.
- BEHRMAN, H. (1971) Extraluteal effects of
YOSHINAGA, K. prostaglandins.
GREEP, R. Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 426-435

- BERGSTROM, S.
DANIELSSON, H.
SAMUELSSON, B. (1964) The enzymatic formation of prostaglandin E_2 from arachidonic acid.
Biochim. biophys. Acta 90, 207-210
- BERGSTROM, S.
RYHAGE, R.
SAMUELSSON, B.
SJÖVALL, J. (1963) The structures of prostaglandin E_1 , $F_{1\alpha}$, and $F_{1\beta}$.
J. biol. Chem. 238, 3555-3564
- BERGSTROM, S.
SJÖVALL, J. (1960a) The isolation of prostaglandin F from sheep prostate glands.
Acta chem. scand. 14, 1693-1700
- BERGSTROM, S.
SJÖVALL, J. (1960b) The isolation of prostaglandin E from sheep prostate glands.
Acta chem. scand. 14, 1701-1705
- BITO, L.Z. (1972) Accumulation and apparent active transport of prostaglandins by some rabbit tissues in vitro.
J. Physiol., Lond. 221, 371-387
- BLAND, K.P.
HORTON, E.W.
POYSER, N.L. (1971) Levels of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the uterine venous blood of sheep during the oestrous cycle.
Life Sci. 10, 509-517
- BLATCHLEY, F.R.
DONOVAN, B.T. (1969) Luteolytic effect of prostaglandin in the guinea-pig.
Nature, Lond. 221, 1065-1066

- BLATCHLEY, F.R.
DONOVAN, B.T. (1972) The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and prostaglandin E_2 upon luteal function and ovulation in the guinea-pig.
J. Endocrinol. 53, 493-501
- BLATCHLEY, F.R.
DONOVAN, B.T.
HORTON, E.W.
POYSER, N.L. (1972) The release of prostaglandins and progestin into the utero-ovarian venous blood of guinea-pigs during the oestrous cycle and following oestrogen treatment.
J. Physiol., Lond. 223, 69-88
- BOBRIK, J. (1973) Die Wirkung von PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ auf das Myometrium von Wiederkäuern und Fleischfressern in vitro.
Dissertation, München
- BUNDY, G.
LINCOLN, F.
NELSON, N.
PIKE, T.
SCHNEIDER, W. (1971) Novel prostaglandin syntheses.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 76-90
- CHANG, M.C.
HUNT, D.M. (1972) Effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the early pregnancy of rabbits.
Nature, Lond. 236, 120-121
- CHESTER, R.
DUKES, M.
SLATER, S.R.
WALPOLE, A.L. (1972) Delay of parturition in the rat by anti-inflammatory agents which inhibit biosynthesis of prostaglandins.
Nature, Lond. 240, 37-38

- CHRIST, E.J. (1972) Problems connected with the analysis of nanogram amounts of prostaglandins in biological materials. Brit. Med. Assoc. Suppl., Lezing Southampton, 1-10
- COLLIER, H.O.J. (1971) Prostaglandins and aspirin. Nature, Lond. 232, 17-19
- CONRAD, J.T.
ONWUDIWE, F. (1973) Dose-response effects of the prostaglandins, PGE₁ and PGF₂ α , upon the isometric tension of segments of the ampulla, isthmus and uterus of the estrous rabbit. Prostaglandins 4, 47-55
- COREY, E.J. (1971) Studies on the total synthesis of prostaglandins. Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 24-35
- COUTINHO, E.M.
MAIA, H.S. (1971) The contractile response of the human uterus, fallopian tubes, and ovary to prostaglandins in vivo. Fert. Steril. 22, 539-543
- CSAPO, A.I.
CSAPO, E.F.
FAY, E.
HENZL, M.R.
SALAU, G. (1973) The delay of spontaneous labor by naproxen in the rat model. Prostaglandins 3, 827-837
- DEIS, R.P. (1971) Induction of lactogenesis and abortion by prostaglandin F₂ α in pregnant rats. Nature, Lond. 229, 568

- DONOVAN, B.T.
TRACZYK, W. (1962) The effect of uterine distension on the oestrous cycle of the guinea-pig. J. Physiol., Lond. 161, 227-236
- DOUGLAS, R.H.
GINTHER, O.J. (1972) Effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on length of diestrus in mares. Prostaglandins 2, 265-268
- EAKINS, K. (1971) Prostaglandin antagonism by polymeric phosphates of phloretin and related compounds. Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 386-395
- FERREIRA, S.H.
MONCADA, S.
VANE, J. R. (1971) Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. Nature new Biol., Lond. 231, 237-239
- FERREIRA, S.H.
VANE, J.R. (1967) Prostaglandins: Their disappearance from and release into the circulation. Nature, Lond. 216, 868-873
- FRIED, J.
SANTHANAKRISHNAN, T.S.
HIMIZU, J.
LIN, C.H.
HEIM FORD, S.
RUBIN, B.
GRIGAS, E.O. (1969) Prostaglandin antagonists: Synthesis and smooth muscle activity. Nature, Lond. 223, 208-210
- GANS, P. (1973) Effects of prostaglandins and oxytocin on the uterine motility of the living rat under various hormonal conditions. Adv. Biosc. 9, 783-788, Int. Conf. Prostaglandins, Ed.: Bergström, S., Pergamon Press, Vieweg, Braunschweig

- GUTKNECHT, G.D.
CORNETTE, J.C.
PHARRISS, B.B. (1969) Antifertility properties of prostaglandin $F_{2\alpha}$. Biol. Reprod. 1, 367-371
- GUTKNECHT, G.D.
WYNGARDEN, L.J.
PHARRISS, B. B. (1971) The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on ovarian and plasma progesterone levels in the pregnant hamster. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 136, 1151-1157
- HORTON, E.W. (1972) Prostaglandins
Springer Verlag, Berlin
- HORTON, E.W.
POYSEY, N.L. (1973) Elongation of oestrous cycle in the guinea-pig following subcutaneous or intra-uterine administration of indomethacin. Brit. J. Pharmacol. 49, 98-105
- JAFFE, B.M.
SMITH, J.W.
NEWTON, W.T.
PARKER, C. (1971) Radioimmunoassay for prostaglandins. Science 171, 494-496
- JÖCHLE, W.
TOMLINSON, R.V.
ANDERSEN, A.C. (1973) Prostaglandin effects on plasma progesterone levels in the pregnant and cycling dog (Beagle). Prostaglandins 3, 209-217
- KARIM, S.M.M.
HILLIER, K.
TRUSSELL, R.R.
PATEL, R.C.
TAMUSANGE, S. (1970) Induction of labour with prostaglandin E_2 . J. Obstet. Gynaec. Brit. Commonw. 77, 200-210
- KARIM, S.M.M.
TRUSSELL, R.R.
PATEL, R.C.
HILLIER, K. (1968) Response of pregnant human uterus to prostaglandin $F_{2\alpha}$ -induction of labour. Brit. med. J. 4, 621-623

- KIRTON, K.T. (1973) Prostaglandins and steroidogenesis.
Adv. Biosc. 9, 645-650,
Int. Conf. Prostaglandins,
Ed.: Bergström, S.,
Pergamon Press, Vieweg,
Braunschweig
- KIRTON, K.T. (1973) Prostaglandins and myo-
WYNGARDEN, L.J. metrial contractility.
BERGSTROM, K.K. Adv. Biosc. 9, 651-655,
Int. Conf. Prostaglandins,
Ed.: Bergström, S.,
Pergamon Press, Vieweg,
Braunschweig
- KIRTON, K.T. (1971) Effects of prostaglandins
WYNGARDEN, L.J. on luteal cell function
FORBES, A.D. in vivo.
Excerpta Medica Int'l
Congr. Series 219, 685-690
- LABHSETWAR, A.P. (1970) Effects of prostaglandin
 $F_{2\alpha}$ on pituitary luteinizing hormone content of pregnant rats: A possible explanation for the luteolytic effect.
J. Reprod. Fert. 23,
155-159
- LABHSETWAR, A.P. (1971) Luteolysis and ovulation induced by prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the hamster.
Nature, Lond. 230, 528-529
- MARLEY, P. B. (1973) Indomethacin lengthens the oestrus cycle of the guinea-pig when given orally with oestrogen or when implanted within the uterine lumen.
Prostaglandins 4, 251-261

- MC CRACKEN, J.A. (1971) Prostaglandin $F_{2\alpha}$ and corpus luteum regression.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 456-472
- MC CRACKEN, J.A. (1971) Factors affecting the secretion of steroids from the transplanted ovary in the sheep.
Recent Prog. Horm. Res. 27, 537-582
- NATHANIELSZ, P.W. (1972) Initiation of parturition in the rabbit by intra-aortic infusion of prostaglandin $F_{2\alpha}$.
J. Endocrinol. 55, 617-618
- OESTERLING, T.O. (1972) Prostaglandins
MOROZOWICH, W. J. Pharmaceut. Sci. 61,
ROSEMAN, T.J. 1861-1895
- O'GRADY, J.P. (1972) The effects of an inhibitor of prostaglandin-synthesis (indomethacin) on ovulation, pregnancy, and pseudo-pregnancy in the rabbit.
Prostaglandins 1, 97-106
- PHARRISS, B.B. (1970) The possible vascular regulation of luteal function.
Perspect. Biol. Med. 13, 434-444
- PHARRISS, B.B. (1971) Prostaglandin induction of luteolysis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 436-444
- PIPER, P.J. (1970) Inactivation of prostaglandins by the lungs.
VANE, J.R. Nature, Lond. 225, 600-604
WYLLIE, J.H.

- PORTER, D.G.
BEHRMAN, H.R. (1971) Prostaglandin-induced myometrial activity inhibited by progesterone. Nature, Lond. 232, 627-628
- POYSER, N.L. (1972) Production of prostaglandins by guinea-pig uterus. J. Endocrinol. 54, 147-159
- POYSER, N.L. (1973) Formation of prostaglandins by the guinea-pig uterus and the effect of indomethacin. Adv. Biosc. 9, 631-634, Int. Conf. Prostaglandins, Ed.: Bergström, S., Pergamon Press, Vieweg, Braunschweig
- POYSER, N.L.
HORTON, E.W.
THOMPSON, C.J.
LOS, M. (1971) Identification of prostaglandin $F_{2\alpha}$ released by distension of guinea-pig uterus in vitro. Nature, Lond. 230, 526-528
- RAMWELL, P.W.
SHAW, J.E. (1970) Biological significance of the prostaglandins. Recent Prog. Horm. Res. 26, 139-187
- ROBISON, G.A.
BUTCHER, R.W.
SUTHERLAND, E.W. (1971) Cyclic AMP Academic Press, New York-London
- ROWSON, L.E.A.
TERVIT, R.
BRAND, A. (1972) Synchronization of oestrous in cattle by means of prostaglandin $F_{2\alpha}$. Proc. VII Int. Congr. Anim. Reprod. A.I., Munich, 865-869

- RÜSSE, M.W. (1972) Die Bedeutung von PGE_2 in der Steuerung der Kontraktionen des Uterus.
1. Mitteilung: In-vitro Untersuchungen am Myometrium des Schweines.
Zuchthygiene 7, 162-169
- SAMUELSSON, B. (1971) Metabolism of prostaglandins.
GRANSTRÖM, E. Ann. N. Y. Acad. Sci.
GREEN, K. 180, 138-161
HAMBERG, M.
- SANNER, J.H. (1971) Prostaglandin inhibition with a dibenzoxazepine hydrazide derivative and morphine.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 396-409
- SMITH, J.B. (1971) Aspirin selectively inhibits prostaglandin-production in human platelets.
WILLIS, A.L. Nature new Biol., Lond. 231, 235-237
- SPILMAN, C.H. (1973) Effect of prostaglandins on oviduct motility in estrous rabbits.
HARPER, M.J.K. Biol. Reprod. 9, 36-45
- THOMPSON, C.J. (1970) Separation, identification and estimation of prostaglandins in nanogram quantities by combined gas chromatography-mass spectrometry.
LOS, M. Life Sci. 9, 983-988
HORTON, E.W.
- VAN DORP, D.A. (1964) The biosynthesis of prostaglandins.
BEERTHUIS, R.K. Biochim. biophys. Acta
NUGTEREN, D.H. 90, 204-207
VONKEMAN, H.

- VANE, J.R. (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.
Nature new Biol., Lond. 231, 232-235
- VANE, J.R. (1973) Inhibition of prostaglandin biosynthesis as a mechanism of action of aspirinlike drugs.
Adv. Biosc. 9, 395-411,
Int. Conf. Prostaglandins,
Ed.: Bergström, S.,
Pergamon Press, Vieweg,
Braunschweig
- VANE, J.R.
WILLIAMS, K.I. (1973) The contribution of prostaglandin production to contractions of the isolated uterus of the rat.
Brit. J. Pharmac. 48,
629-639
- VON EULER, U.S. (1934) Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen.
Arch. exp. Path. Pharmac. 175, 78-84
- WALTMAN, R.
TRICOMI, V.
PALAV, A. (1973a) Aspirin and indomethacin. Effect on instillation/abortion time of mid-trimester hypertonic saline induced abortion.
Prostaglandins 3, 47-58
- WALTMAN, R.
TRICOMI, V.
SHABANAH, E.H.
ARENAS, R. (1973b) The effect of anti-inflammatory drugs on parturition parameters in the rat.
Prostaglandins 4, 93-106

- WILSON, L. jr. (1972) Levels of prostaglandins
CENEDELLA, R.J. in the uterine endometrium
BUTCHER, R.L. during the ovine estrous
INSKEEP, E.K. cycle.
J. Anim. Sci. 34, 93-99
- ZEROBIN, K. (1973) Termination of pregnancy
JÖCHLE, W. with prostaglandins E_2
STEINGRUBER, C. (PGE_2) and $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)² in
cattle.
Prostaglandins 4, 891-901

Herrn Prof. Dr. M. W. Rüsse möchte ich für die Überlassung des Themas und seine jederzeit gewährte Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit recht herzlich danken.

Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt (Ru 134/3).

Herrn Dr. W. Jöchle, Institute of Veterinary Science, Syntex Research, danke ich für die Bereitstellung des benützten Wirkstoffes.

Allen Mitarbeitern der Klinik danke ich für ihre Hilfsbereitschaft.

LEBENS LAUF

Am 17. Februar 1949 wurde ich, Monika Blicher, als Tochter des Sparkassenhauptsekretärs August Blicher und seiner Ehefrau Edith, geb. Zunder, in Borken i/Westf. geboren. Mein Vater starb 1961.

Nach dem Besuch der Volksschule von 1955 bis 1959 wechselte ich auf den neusprachlichen Zweig des Borkener Gymnasium Remigianum, wo ich am 3. Juli 1967 das Abitur machte. Im Winter-Semester 1967/68 begann ich das Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im Oktober 1972 bestand ich das Staatsexamen und erhielt am 27. November 1972 die Bestallung.

Mit der vorliegenden Arbeit befasste ich mich seit November 1972.

